

⑤1

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

A 61 07/00

A 01 n, 9/20

A 61 l, 13/00

⑤2

Deutsche Kl.:

30 h, 2/04

45 l, 9/20

30 i, 3

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 2 415 750

Aktenzeichen: P 24 15 750.4-41

Anmeldetag: 1. April 1974

Offenlegungstag: 24. Oktober 1974

Ausstellungspriorität: —

③0

Unionspriorität

③2

Datum: 4. April 1973

③3

Land: Frankreich

③1

Aktenzeichen: 7312050

⑤4

Bezeichnung: Mittel zur Bekämpfung von Mikroorganismen

⑥1

Zusatz zu: —

⑥2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder: Astruc, Jean, Aubervilliers; Lauzanne-Morelle, Eliane; Morelle, Jean; Paris (Frankreich)

Vertreter gem. § 16 PatG: Jacobsohn, K., Dr., Pat.-Anw., 8042 Oberschleißheim

⑦2

Als Erfinder benannt: Erfinder sind die Anmelder

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2415750

1. April 1974

3 OG

MO cas 3

2415750

Jean ASTRUC, Aubervilliers, Frankreich
Eliane LAUZANNE-MORELLE, Paris, Frankreich
Jean MORELLE, Paris, Frankreich

Mittel zur Bekämpfung von Mikroorganismen

Für diese Anmeldung wird die Priorität vom 4. April 1973 aus der französischen Patentanmeldung Nr. 73.12050 in Anspruch genommen.

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen und Mittel, die als Bactericide, Fungicide, Hefepilzabtötungsmittel und Virusabtötungsmittel wirken und sich für die Therapie bei Menschen und Tieren sowie zum Schutz und zur Behandlung von Pflanzen eignen.

Es ist schon seit Jahren bekannt, verschiedene chemische Stoffe zur Beseitigung verschiedener Mikroorganismen zu verwenden; im allgemeinen haben diese Stoffe aber einen ziemlich engen Aktivitätsbereich und sind auch nicht ungiftig. Dies ist ein Nachteil bei der Behandlung von Menschen und Tieren, stellt aber auch einen sehr wesentlichen Nachteil bei der Behandlung von Pflanzen und Feldfrüchten sowie sehr häufig ein Problem der Umweltverschmutzung dar. Bei Mensch und Tier beruht die Toxizität auf den Schwierigkeiten des lebenden Körpers, die chemischen Stoffe durch Stoffwechsel zu zerstören, und dieser Nachteil lässt sich vermeiden, wenn man eine Gruppe von Stoffen unter denjenigen auswählt, die bereits normalerweise bei Menschen oder Tieren vorkommen.

- 1 -

409843/1111

Es wurde z.B. beobachtet, dass das Stratum Corneum der menschlichen Haut mit einer dünnen Lipoidoproteidschicht bedeckt ist, die normalerweise bactericide Eigenschaften hat.

Ferner ist bekannt, dass sich an der Oberfläche dieses Stratum Corneum freie Fettsäuren finden, die für den Schutz desselben gegen Angriff durch Mikroorganismen sehr wichtig sind. Dies trifft besonders auf Fettsäuren mit gerader Anzahl von Kohlenstoffatomen von C_6 bis C_{12} zu, die in einem sehr geringen Verhältnis von 0,15 bis 0,20 % in bezug auf die Gesamtmenge der Lipide vorkommen.

Ferner wurde gezeigt, dass Caprylsäure (C_8) und Laurinsäure (C_{12}) in Dosen von 500 bzw. 50 γ /ml als Bactericide gegen *Corynebacterium acnei* wirken. Ferner wurde gefunden, dass diese Säuren in Dosen von 600 bzw. von 20 γ /ml gegen *Microsporum Audouini* wirksam sind.

Infolgedessen würde eine Verbindung mit einem Fettsäurerest von Capronsäure (C_6), Caprylsäure (C_8), Caprinsäure (C_{10}) oder Laurinsäure (C_{12}) von besonderem Interesse für die Behandlung von Menschen, Tieren und Pflanzen sein.

Ferner ist bekannt, dass die Aminosäuren, die Bestandteile aller Arten von lebendem Gewebe sind, beim Aufbringen auf solches lebende Gewebe keinerlei Toxizität entfalten.

Trotzdem zeigen die Aminosäuren mit Ausnahme von Hydroxyprolin keine Wirkung gegen Mikroorganismen; sie werden sogar im Gegenteil im allgemeinen als Nährstoffe für Mikroorganismen angesehen.

An sich würde man die Aminosäuren nicht als die günstigsten Reste zur Verbindung mit den oben genannten Fettsäuren betrachten. Es wurde nun aber überraschenderweise gefunden, dass, wenn man diese Fettsäuren mit den genannten Aminosäuren verbindet, die so erhaltenen Produkte eine stark antagonistische Wirkung gegen Mikroorganismen aufweisen und als starke Mittel zur Beseitigung der Mikroorganismen angesehen werden können.

Die Erfindung stellt daher neue, gegen Mikroorganismen wirksame Mittel zur Verfügung, die als Wirkstoffe Verbindungen enthalten, die aus Fettsäuren mit gerader Anzahl von Kohlenstoffatomen von 6 bis 12 einschliesslich einerseits und Aminosäuren andererseits entstehen.

Die Herstellung dieser Produkte ist in der DT-OS 2 241 742 beschrieben, auf die hier Bezug genommen wird.

Untersuchung der Aktivität

Die Aktivität der Verbindungen gemäss der Erfindung ist an Bakterien, Fungi und Viren untersucht worden.

1) Wirkung auf Bakterien

Diese Bestimmung wurde an den folgenden vier Verbindungen nach den üblichen Methoden durchgeführt: Caprylylmethionin, Caprylylglycin, Caprylylhydroxyprolin und Lauroylglycin.

Die bakteriostatische Aktivität dieser Verbindungen gegen die nachfolgend angegebenen Krankheitserreger entspricht den folgenden Werten:

Staphylococcus aureus Oxford	etwa	1 mg/ml
Streptococcus	etwa	0,2 mg/ml
Escherichia coli	etwa	2 mg/ml
Proteus vulgaris	etwa	2 mg/ml
Clostridium sporogenes	etwa	0,2 mg/ml
Bacillus subtilis	etwa	0,2 mg/ml
Bacillus pyocyaneus	etwa	0,2 mg/ml
Corynebacterium diptheriae	etwa	0,2 mg/ml

Die bactericide Aktivität dieser vier Verbindungen gegen drei Krankheitserreger wurde ebenfalls bestimmt; die Ergebnisse finden sich in der folgenden Tabelle.

Bactericide Aktivität von Caprylylmethionin (1),
 Caprylylglycin (2),
 Caprylylhydroxyprolin (3)
 und Lauroylglycin (4)

Ver- bin- dung	Kon- takt- dauer	Verdünnung der Erreger	Verbleibende Krankheitserreger, %											
			Staph.Oxford		Bacillus coli				Bacillus subtilis					
			Konzentration der Verbindungen in Lösungen, mg/ml											
			0,5	0,2	0,1	0,5	0,2	0,1	5	2	1			
(1)	5'	1/100	0,005	10	100	0,02	100	100	0,1	0,2	0,2			
		1/10000	0	1	100	0	100	100	0	0	0			
	30'	1/100	0,005	0,1	20	0	10	100	0,05	0,1	0,2			
		1/10000	0	0	50	0	30	100	0	0	0			
	60'	1/100	0	0	100	0	1	100	0,05	0,1	0,1			
		1/10000	0	0	20	0	4	100	0	0	0			
(2)	5'	1/100	7,5	100	100	100	100	100	0,1	0,1	0,2			
		1/10000	10	100	100	100	100	100	0	0	0			
	30'	1/100	0,2	40	100	0,5	100	100	0,01	0,1	0,1			
		1/10000	0	25	100	0	100	100	0	0	0			
	60'	1/100	0,1	25	100	0,01	100	100	0,01	0,05	0,2			
		1/10000	0	25	100	0	100	100	0	0	0			

- Fortsetzung der Tabelle siehe Seite 5 -

Fortsetzung der Tabelle

Bactericide Aktivität von Caprylylmethionin (1),
 Caprylylglycin (2),
 Caprylylhydroxyprolin (3)
 und Lauroylglycin (4)

		Verbleibende Krankheitserreger, %										
Ver- bin- dung	Kon- takt- dauer	Verdünnung der Erreger	Staph.Oxford		Bacillus coli		Bacillus subtilis					
			Konzentration der Verbindungen in Lösungen, mg/ml									
			0,5	0,2	0,1	0,5	0,2	0,1	5	2	1	
(3)	5'	1/100	0	25	100	100	100	100	0,3	0,3	0,3	
		1/10000	0	12	100	50	100	100	1,5	1	1	
	30'	1/100	0	6	100	0,2	10	100	0,2	0,3	0,4	
		1/10000	0	4	100	0,5	100	100	0,05	0,1	0,05	
	60'	1/100	0	2	100	0	10	10	0,2	0,3	0,4	
		1/10000	0	100	100	0	100	100	0,05	0,1	0,05	
(4)	5'	1/100	10	10	10	100	100	100	0,2	0,4	0,3	
		1/10000	25	20	50	100	100	100	0	1	3	
	30'	1/100	0,05	0,1	0,02	100	100	100	0,4	0,3	0,3	
		1/10000	0	0	0	100	100	100	0,1	0	0,5	
	60'	1/100	0	0	0	100	100	100	0,20	0,2	0,3	
		1/10000	0	0	0	100	100	100	1,5	0	0,5	

409843/1111

2) Wirkung gegen Fungi und Dermatophyten

Diese Wirkung wurde nach den üblichen Verfahren für die gleichen vier Verbindungen bestimmt, die auch auf ihre Wirkung gegen Bakterien untersucht worden sind. Die Ergebnisse finden sich in der folgenden Tabelle, worin das Zeichen "-" bedeutet, dass sich keine Kultur entwickelt hat, während das Zeichen "++" bedeutet, dass sich eine Kultur entwickelt hat, die die ganze Oberfläche bedeckt. Die Durchmesser der sich entwickelnden Kulturen sind in cm angegeben.

Verbindung und Konzentration	F u n g i						Kontrolle		
	Penicil. nitatum	Asperg. niger	Tricho mentag.	Epiderm. flocos	Propylen- glykol	Kultur			
8j 15j	8j 15j	8j 15j	8j 15j	8j 15j	8j 15j	8j 15j			

Caprylmethionin

5 mg/ml	-	-	-	-	2cm	2cm	++	++	
2 mg/ml	1cm	1cm	-	-	-	-	-	-	
1 mg/ml	2cm	4cm	-	-	-	-	-	-	

Caprylylglycin

5 mg/ml	-	-	-	-	2cm	2cm	++	++	
2 mg/ml	-	4cm	-	-	-	-	-	-	
1 mg/ml	4cm	++	++	++	-	-	-	-	

Caprylylhydroxyprolin

5 mg/ml	-	-	-	-	2cm	2cm	++	++	
2 mg/ml	-	1cm	-	-	-	-	-	-	
1 mg/ml	-	-	-	-	-	-	-	-	

Lauroylglycin

5 mg/ml	-	-	-	-	2cm	2cm	++	++	
2 mg/ml	1cm	1cm	-	-	-	-	-	-	
1 mg/ml	1cm	1cm	1cm	1cm	1cm	1cm	++	++	

3) Wirkung gegen Viren

8

Es wurde die Wirkung von Caprylylglycin und Caprylylmethionin gegen Paramyxovirus multififormis bei Hühnerembryonen nach der Methode von German bestimmt; die Ergebnisse finden sich in der folgenden Tabelle. Jede Gruppe von untersuchten Embryonen bestand aus fünf Eiern.

Bedeutung der Zeichen

v = der Embryo lebt noch

+ = der Embryo ist tot

? = der Zustand des Embryos ist zweifelhaft.

I. Caprylylglycin

<u>Konzentration</u>	<u>24 Std.</u>	<u>48 Std.</u>	<u>72 Std.</u>	<u>7 Tage</u>
5 mg/ml	vvvvv	vvvvv	vvvvv	vvvvv
2 mg/ml	vvvvv	vvvvv	vvvvv	vvvvv
1 mg/ml	vvvvv	??vvv	+++++	+++++
0,5 mg/ml	vvvvv	??vvv	+++++	+++++
Virus	vvvvv	vvvvv	+++++	+++++

II. Caprylylmethionin

<u>Konzentration</u>	<u>24 Std.</u>	<u>48 Std.</u>	<u>72 Std.</u>	<u>7 Tage</u>
5 mg/ml	vvvvv	vvvvv	vvvvv	vvvvv
2 mg/ml	vvvvv	vvvvv	vvvvv	+vvvv
1 mg/ml	vvvvv	+++++	+++++	+++++
0,5 mg/ml	vvvvv	+++++	+++++	+++++
Virus	vvvvv	vvvvv	+++++	+++++

Darreichung

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können zur Behandlung von Infektionen bei Menschen und Tieren, aber auch zur Behandlung von Pflanzen verwendet werden. Es wurden die folgenden Präparate hergestellt:

1) Antiseptische Lösung

9

Gewichtsteile

a) Caprylylmethionin	1
Äthylalkohol	50
mit Wasser aufgefüllt auf	100
b) Caprylylglycin	1
Propylenglykol	50
mit Wasser aufgefüllt auf	100

2) Antiseptische Salbe

Caprylylhydroxyprolin	2
Kondensationsprodukt aus Äthylenoxid und Cetylalkohol	12
Glycerin	10
mit Wasser aufgefüllt auf	100

3) Antiseptisches Pulver

Träger	98
Caprylylglycin	2

4) Antikryptogamenpräparat

Caprylylglutaminsäure	2
Methanol	50
Propylenglykol	10
mit Wasser aufgefüllt auf	100

5) Antiseptisches Aerosol

Caprylylglycin	2
Äthanol	50
Propylenglykol	48

6) Suspension zur Behandlung von Pflanzen

Caprylylmethionin	2
Polyoxyäthylenalkohol	4
Wasser	94

7) Creme

10

Gewichtsteile

Caprylylglycin	3
Kondensationsprodukt aus Äthylenoxid und Cetylalkohol	8
Stearin	4
Palmitinsäureisopropylester	5
Glycerin	10
mit Wasser aufgefüllt auf	100

- M. -

Astruc,
Lauzanne-Morelle
und Morelle

MO cas 3

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Mittel zur Bekämpfung von Mikroorganismen bei Menschen, Tieren und Pflanzen, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff eine Verbindung einer C₆- bis C₁₂-Fettsäure, die eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen aufweist, mit einer Aminosäure enthält.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff Caprylylmethionin enthält.
3. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff Caprylylglycin enthält.
4. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff Caprylylhydroxyprolin enthält.
5. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff Lauroylglycin enthält.

- - - - -